

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—105964

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 213/80

識別記号

庁内整理番号  
7138—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983) 6月24日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ キノリン酸の製法

⑮ 特 願 昭57—217897

⑯ 出 願 昭57(1982)12月14日

優先権主張 ⑰ 1981年12月17日 ⑱ 西ドイツ  
(DE) ⑲ P3150005.6

⑳ 発 明 者 ヴインフリート・オルト  
ドイツ連邦共和国ブファルツ・  
ハスロツホ・アム・シャハテル  
グラーベン28

㉑ 発 明 者 エンメリツヒ・パストレーク  
ドイツ連邦共和国ヘムスバツハ

・グリュンベルガー・シュトラ  
ーセ90

㉒ 発 明 者 ヴエルナー・フィツケルト  
ドイツ連邦共和国マンハイム・  
シュミツカツハー・シュトラ  
ーセ14

㉓ 出 願 人 リュートガースヴェルゲ・アク  
チエンゲゼルシャフト  
ドイツ連邦共和国フランクフル  
ト・アム・マイン 1 マインツア  
ー・ラントシュトラーセ217

㉔ 復 代 理 人 弁理士 矢野敏雄

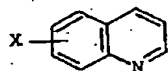
明 細 書

1 発明の名称

キノリン酸の製法

2 特許請求の範囲

置換されたキノリン誘導体を酸性水媒体中で  
接触的に酸化することによつてキノリン酸を製  
造する方法において、一般式：



〔式中 X は -OR, -SR, -NRR',  $[-N^{\oplus}(R)]^+$ ,  
-NH-NRR' 又は -NHCOR を表し、R 及び R'  
は同一又は異なつていてよく、水素原子又は、  
炭素原子数 1～8 の置換又は非置換のアルキル  
基、アルアルキル基又はシクロアルキル基を表  
し、ベンゾール核の残りの水素原子は非置換で  
あるか又は任意に置換されていてもよい〕のキ  
ノリン誘導体を塩素イオンで触媒としてのバナ  
ジウム(V)-カチオンの存在下に酸化すること  
を特徴とするキノリン酸の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明はピリジン-2, 3-ジカルボン酸の  
改良された新規な製造法に関する。この化合物  
は一般にキノリン酸と呼ばれる。

キノリン酸は薬学的に有用な化合物、例えば  
局所麻酔剤、殺菌剤又は、代謝障害に対して使  
用することのできる化合物を製造するのに使用  
される。

キノリン酸の種々の製法は文献から公知であ  
る。これらの製法は部分的にキノリンを酸化し  
また部分的に 8-ヒドロキシキノリンを酸化す  
ることにある。

Hoogwerff 及び van Dorp によつて記載され  
た、キノリン及び過マンガン酸カリウムをアル  
カリ媒体中で酸化する方法 ("Ber. dtsch. Chem.  
Ges." 第 12 巻、第 747 頁、1879 年) は  
概く僅かな収率でキノリン酸を生じるにすぎず、  
同時に多量の他の反応生成物をもたらす。

キノリンを酸化する他の方法は本質的に Stix  
及び Bulgatsch によつて記載された、銅塩の存

在下における過酸化水素での酸化法に基づく(“Chem. Ber.” 第85巻、第11頁、1932年)。この反応は操作が極めて困難であることから、反応を良好に制御した収率を僅かながら高める変法が引続き開発された。この種の変法は例えばヨーロッパ特許出願第0024197号又は同第0034943号明細書に開示されている。しかしこれらの明細書に記載された方法で得られたキノリン酸の収率も著しく過剰の酸化剤を使用するにもかかわらず十分ではない。更にこれらのすべての方法ではまずキノリン酸の銅塩が生じ、これから硫化物を用いて遊離酸を除去しなければならない。この処理が不所望な余分の反応工程であることを無視した場合にも、銅イオンを完全に除去することは極めて難しく、従つてこうして製造されたキノリン酸は常に痕跡量の銅を含むことになる。

“Chem. Ber.” 第80巻、第505頁(1947年) (“C.A.” 第42巻、第8801c 1948) から、67%の硝酸を用いて8-ヒ

ドロキシキノリンを酸化してキノリン酸とする方法が公知である。この文献の記載内容とは異なり、該方法では多量の副生成物が生じ、キノリン酸は極く少量得られるにすぎない。更にこの反応では多量のエトロゼガスが生じる。

I. B. Chekmareva 等により、8-ヒドロキシキノリンを過酸化水素及びオゾンで酸化することによつてキノリン酸は66.7%の収率で得られた。しかしこの方法は多大の費用を必要とし、学術上興味があるにすぎない。

西ドイツ特許第945147号明細書には8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸を亜塩素酸ナトリウムでペナジン酸アンモニウムの存在下に酸化してキノリン酸を製造する方法が記載されている。この場合72%の収率が達成される。しかしスルホン酸の合成は不所望の付加的な反応工程である。しかしこの反応工程は、8-ヒドロキシキノリンが亜塩素酸ナトリウムではキノリン酸に酸化し得ないことから不可欠である。

従つて良好な収率でまた高い純度でキノリン酸を製造することのできる簡単でかつ環境に親しむ新規方法を得るという課題が生じた。この課題は特許請求の範囲の欄に記載した方法によつて解決される。

本発明方法で適当なキノリン誘導体としては、ベンゾール核における少なくとも1個の水素原子が活性基によつて置換されているようなすべてのキノリンが挙げられる。本発明における活性基は置換基-OR、-SR、-NRR',  $(-N^{\oplus}(R))^{+}$ , -NH-NRR'又はNHCORであり、これらの基中のR及びR'は同一又は異なつてよく、水素原子又は、炭素原子数1~8の置換又は非置換のアルキル基、アルファルキル基又はシクロアルキル基を表す。

この方法を実施するに当り、ベンゾール核の更に他の水素原子がどのような基で置換されているか否かは重要なことではない。すなわち選択的に付加的な活性基及び/又は不活性置換分がベンゾール環に存在していてもよい。この定

義でのキノリン誘導体は例えば5-エトキシ、8-エトキシ、7-エトキシ、8-エトキシ、6-エトキシ-7-プロム、8-エトキシ-6-ニトロ、5-プロム-8-メトキシ、7-プロム-6-メトキシ、5-プロム-8-プロボキシ、5-[2-ジエチルアミノ-エトキシ]-、6-[2-ジエチルアミノ-エトキシ]-8-ニトロ、5-[2-ピペリジノ-エトキシ]-、5-メトキシ、6-メトキシ、7-メトキシ、8-メトキシ、6-メトキシ-5、7-ジメチル-8-ニトロ、5、7-ジクロル-8-メトキシ、5-メルカプト、6-メルカプト、7-メルカプト、8-メルカプト、6-メチルメルカプト、6-ブチルメルカプト、6-ペンチルメルカプト、8-sec-ブチルメルカプト、5、8-ジメルカプト、6-エトキシ-8-メルカプト、5、7-ジクロル-8-メルカプト、8-メチル-5-メルカプト、7-メチル-8-メルカプト、6-メチ

ル-8-メルカプト-、8-メトキシ-8-メルカプト-、5-ニトロ-8-メルカプト-、5-ヒドロキシ-、6-ヒドロキシ-、7-ヒドロキシ-、8-ヒドロキシ-、5-メチル-8-ヒドロキシ-、6-メチル-8-ヒドロキシ-、5-エチル-8-ヒドロキシ-、7-プロム-8-ヒドロキシ-、5-クロル-8-ヒドロキシ-、5,7-ジクロル-8-ヒドロキシ-、8-オクチル-8-ヒドロキシ-、5-ニトロ-8-ヒドロキシ-、7-ニトロ-8-ヒドロキシ-、5-アミノ-、6-アミノ-、7-アミノ-、8-アミノ-、5,8-ジアミノ-、6,8-ジアミノ-、8-ベンジルアミノ-、6-メトキシ-8-(4-アミノベンチル)アミノ-、5-ニトロ-7,8-ジアミノ-、5,7-ジニトロ-8-アミノ-、8-アミノ-6-クロカー、6-メトキシ-8-アミノ-、8-アセチルアミノ-6-エトキシ-、6-アセチルアミノ-8-プロム-、8-エチルアミノ-、8-ベンジルアミ

ノ-8-メトキシ-、8-ブチルアミノ-、8-シクロヘキシルアミノ-、6-ジエチルアミノ-、8-ジエタノールアミノ-、8-ビペリジノ-、6,8-ビスアセチルアミノ-、8-[4-メチルアミノ-ビペリジノ]-、5-ヒドラジノ-、6-ヒドラジノ-、7-ヒドラジノ-、8-ヒドラジノ-、8-メチル-5-スルホニルアミノ-、8-[2-ビペリジノ-エトキシ]-、5,7,8-トリアミノ-キノリン、8-メルカプトキノリン-5-スルホン酸、8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸、5-アミノキノリン-8-スルホン酸、5-アミノキノリン-6-カルボン酸である。

ところで上記のように置換されたキノリン誘導体は、酸化剤としての塩素酸イオンを触媒量のバナジル(V)-カチオンの使用下に導入した場合直ちにキノリン酸に酸化されることが判明した。この結果は、塩素酸塩が一般に、ほとんどの場合制御された部分酸化を実施し得ない酸化剤と見做され、また塩素酸塩のレドックス

電勢力(1.45V)が亜塩素酸塩のそれ(1.56V)よりも小さいことから、予測することができなかつた。

この酸化法で意図的に合成することのできる簡単な置換キノリンも、場合によっては他の合成法で沈殿生成物として生じる複雑なキノリン誘導体と同様に酸化されるという利点を有する。使用したキノリン誘導体の各々はベンゾール核に少なくとも1個の活性基を有する限り、本発明方法で該キノリン誘導体の任意の混合物をキノリン酸に酸化することができる。この事実はキノリン誘導体の純度に関して何らの条件もつけられず、またベンゾール核の種々異なる位置で置換されている異性体混合物も本方法で使用し得ることを意味する。

更に毒性反応生成物を生ぜしめない水性媒体中での簡単な実施が可能であり、また塩素酸塩が高い酸化能力を有する廉価な酸化剤であるということも有利である。この方法の他の利点は、塩素酸塩の化学量論的必要量で良好な収率が得

られることまた実際に酸化反応を急速に終了させるには僅かに過剰の酸化剤を使用するだけでよいことである。

塩素酸イオン源としてはすべての水溶性塩素酸塩を使用することができる。しかしアルカリ土類金属及びアルカリ金属の塩素酸塩、及びアンモニウムの塩素酸塩が有利に使用可能である。特に良好に処理でき、結晶水を含まないが、水に良く溶ける塩素酸ナトリウムが適当である。

この酸化反応用触媒としてはバナジル(V)-カチオンを使用する。これは $V_2O_5$ 又は水溶性バナジン酸塩を酸性反応混合物に溶解させることによつて生じる。反応バッチ当りに使用される触媒の量は置換されたキノリン誘導体1モル当り $V_2O_5$ 0.01~0.1gである。これより多い量の触媒を使用した場合にはもちろん、一層早い反応速度が得られる。

反応は酸性媒体中で反応混合物の沸点で実施するが、この場合相応する置換キノリン誘導体又は数種の置換キノリン誘導体の混合物、酸及

び触媒を予め水溶液中に配置し、加熱する。その後攪拌下に酸化剤を数回に分けて加える。この場合反応混合物に溶解する固体の塩素酸塩を配量する。しかし塩素酸塩は予め水に溶かすのが有利である。酸化反応は発熱性であることから、反応開始後は更に熱を供給する必要はない。反応の進行は単に塩素酸塩を添加することによつて制御する。酸化反応の終了時に僅少量の黄緑色のガスが生じ、これは反応に際して生じる二酸化炭素と一緒に漏出する。従つて漏出するガスは例えば亜硫酸ナトリウムのアルカリ溶液で洗浄することによつて精製するのが有利である。反応終了後得られた反応混合物を軽く冷却し、pH値をアルカリ液でpH4～4.5に調整する。このpH範囲でキノリン酸はペタインとして溶解存在し、一方副反応で生じた不純物は溶解せずに残存し、場合によつては活性炭に吸着させた後、分離することができる。濾液を酸性化し、生じたキノリン酸を分離し、洗浄する。この場合キノリン酸はほとんど白色の、純粋な生成物

起泡が生じる。必要な塩素酸ナトリウム量の最後の5%を添加した際に僅少量の黄緑色ガスが生じ、これは反応から生じる二酸化炭素によつて著しく薄められる。ガスは3個の順次に配置された吸収容器に収容される。これらの容器は酸化マグネシウムの添加下に亜硫酸ナトリウム水溶液で満たされている。

塩素酸ナトリウムの添加後に溶液を20分以内に約90℃に冷却し、50%苛性ソーダ液961mlでpH4～4.5にする。その際温度は滴加速度によつて約100℃に保つ必要がある。

その後約90℃で、予め水150mlと混合した活性炭60gを加える。この混合物を30分間攪拌し、約60℃で吸引濾過し、それぞれ50℃の温水200mlで2回後洗浄する。

得られた濾液を攪拌下に約50℃で塩酸800mlで濃縮し、pH1.5～1にし、20℃に冷却する。沈殿生成物を吸引濾過し、それぞれ約15℃の温水（これは予め塩酸でpH1.5にした）500mlで4回後洗浄する。60～80℃で乾

として、理論値の約73重量%の収率で得られる。分離した母液はなお僅少量のキノリン酸を含み、これは銅塩を用いて分離し、公知方法で単離することができる。こうして、痕跡量の銅で汚染されているキノリン酸を更に5重量%得ることができる。

例

8-ヒドロキシキノリン871g (8モル) を、水2100ml及び84%硫酸360mlから成る溶液に溶かす。その際温度は約60℃に上がる。

その後バナジン酸アンモニウム0.3gを触媒として加え、溶液を85～90℃に加熱する。

烈しく攪拌しながら、水2400mlに溶かした塩素酸ナトリウム1788gを2～3時間以内に、熱を供給することなく緩かな沸騰下に(100～103℃)反応混合物が得られるように導入する。塩素酸ナトリウムの添加開始時に反応温度は極めて急速に90℃から103℃に上昇する。酸化剤約2/3を添加した後、軽い

操した後はほとんど白色のキノリン酸730gが得られた。これは理論値の72.8%の収率に相当する。

復代理人 弁理士 矢野 敏 雄



特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 57 年特許願第 217897 号 (特開 昭 58-105964 号, 昭和 58 年 6 月 24 日 発行 公開特許公報 58-1060 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 ( 2 )

Int. Cl. 1	識別記号	庁内整理番号
C07D213/80		7138-4C

7. 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり補正する。
- (2) 明細書第2ページ第13行の「Hoogewerff 及び van Dorp」を「ホーグメルフ (Hoogewerff) 及びヴァン ドルプ (van Dorp)」と補正する。
- (3) 同第2ページ下から2行および下から1行の「Stix 及び Bulgatsch」を「ステイクス (Stix) 及びブルガチ (Bulgatsch)」と補正する。
- (4) 同第4ページ第8行の「I. B. Chekmareva」を「セクマレーバ (I. B. Chekmareva)」と補正する。
- (5) 同第12ページ第15行の「1788g」を「1788g (16.8モル)」と補正する。

手 続 補 正 書 (自発)

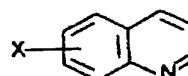
昭和 61 年 4 月 11 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示  
昭和 57 年特許願第 217897 号
2. 発明の名称  
キノリン酸の製法
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
名 称 リュートガスグエルケ・アクチエンゲゼルシャフト
4. 複代理人  
住 所 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
新東京ビルディング553号 電話 (216) 5031~5号  
氏 名 (6181) 弁理士 矢 野 敏 雄
5. 補正により増加する発明数 0
6. 補正の対象  
明細書の特許請求の範囲の欄および発明の詳細な説明の欄

2 特許請求の範囲

置換されたキノリン誘導体を酸性水媒体中で接触的に酸化することによつてキノリン酸を製造する方法において、一般式：



〔式中Xは -OR, -SR, -NRR', (-N<sup>⊕</sup>(R))<sup>+</sup>, -NH-, HRR'又は -NHCORを表し、R及びR'は同一又は異なつてよく、水素原子又は、炭素原子数1~8の置換又は非置換のアルキル基、アルキルキル基又はシクロアルキル基を表し、ベンゾール核の残りの水素原子は非置換であるか又は任意に置換されていてもよい〕のキノリン誘導体を塩素酸イオンで触媒としてのバナジル(V)-カチオンの存在下に酸化することを特徴とするキノリン酸の製法。